

⑩ 公表特許公報(A)

平5-502179

④公表 平成5年(1993)4月22日

⑥Int. Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	審査請求	未請求	予備審査請求	未請求	部門(区分)	1(2)
A 61 F 2/04		7038-4C						
A 61 K 2/06		7038-4C						
A 61 L 9/00	G	7329-4C						
A 61 L 27/00	S	7038-4C						

(全 8 頁)

④発明の名称 管状器官内薬剤溶出装置

①特 願 平3-507124

②出 願 平3(1991)2月19日

⑤翻訳文提出日 平3(1991)10月28日

⑥国際出願 PCT/US91/01097

⑦国際公開番号 WO91/12779

⑧国際公開日 平3(1991)9月5日

優先権主張 ②1990年2月28日③米国(US)④486,580

⑨発 明 者 ウォルフ ロドニー ジー。 アメリカ合衆国 ミネソタ州 55369 メイブル グローブ イーグル レイク ドライブ 468 ダブリュ。

⑨発 明 者 ハル ピンセント ダブリュ。 アメリカ合衆国 ミネソタ州 55432 フライドレイ セブンティセカンド アベニュー 1250

⑩出 願 人 メドトロニック インコーポレーテッド。 アメリカ合衆国 ミネソタ州 55432 ミネアポリス ノース イースト セントラル アベニュー 7000

⑪代 理 人 弁理士 小林 十四雄 外1名

⑫指 定 国 A T(広域特許), B E(広域特許), C A, C H(広域特許), D E(広域特許), D K(広域特許), E S(広域特許), F R(広域特許), G B(広域特許), G R(広域特許), I T(広域特許), J P, L U(広域特許), N L(広域特許), S E(広域特許)

請求の範囲

1. 血管等の管状器官の壁に固定する手段を有し、少なくとも外側表面がポリマーで形成され、該ポリマー中に急性もしくは慢性的の閉塞を制限する薬剤を含ませた管状器官内薬剤溶出装置。

2. 少なくとも二つのポリマー層を有し、これらの層に夫々異なる薬剤を含ませたことを特徴とする請求項1の管状器官内薬剤溶出装置。

3. 上記薬剤が、抗凝製剤、抗凝結剤、抗炎症剤、代謝拮抗剤及びこれらの組み合わせの内の選択された一つのものである請求項1の管状器官内薬剤溶出装置。

4. 上記ポリマーが生物吸収性のものである請求項1の管状器官内薬剤溶出装置。

5. 自己拡張ステントである請求項1の管状器官内薬剤溶出装置。

6. 径方向でも軸方向でも可撓性を有し、軸方向への端部の移動により径が可変するステントを備え、該ステントが複数本の細線からなり、これら細線の内の幾本かが螺旋形をなすように本体の中心軸線方向に編まれ、残りの細線が反対の方向に同心で螺旋形に編まれてなり、これら細線の少なくとも外表面に薬剤を含ませてなる管状器官内薬剤溶出装置。

7. 上記細線が単線維である請求項6の管状器官内薬剤溶出装置。

8. 上記細線が生物吸収性のポリマーからなる単線維である請求項7の管状器官内薬剤溶出装置。

9. 金属製の細線を生物吸収性のポリマーで被覆し、ポリマー中に薬剤を含ませてなる請求項6の管状器官内薬剤溶出装置。

10. 薬剤を含ませた細線がその外層に障壁被覆を有し、この障壁被覆は薬剤の放散を制限するものである請求項6の管状器官内薬剤溶出装置。

11. 上記薬剤が、抗凝製剤、抗凝結剤、抗炎症剤、代謝拮抗剤及びこれらの組み合わせの内の選択された一つのものである請求項6の管状器官内薬剤溶出装置。

12. 上記細線の少なくとも1本が抗凝結剤化合物を含み、また少なくとも1本が代謝拮抗剤化合物を含む請求項6の管状器官内薬剤溶出装置。

13. 血管等の管状器官の再狭窄を減らす方法であって、

(a) 少なくとも一つの再狭窄制限剤を含む装置を、再狭窄が生じている管状器官内の場所へ挿入し、

(b) この装置を管状器官内に固定し、その箇所に固定的に留め置くようにする、

ステップからなる管状器官の再狭窄を減らす方法。

14. 血管等の管状器官に対する処置を行なう方法であって、

(a) 処置を必要とする管状器官内の場所に、少なくともその処置に効果的な薬剤を含む装置を挿入し、

(b) この装置を管状器官に固定し、その箇所に固定的に留め置くようにする、

ステップからなる管状器官の処置方法。

15. 血管等の管状器官の急性もしくは慢性的の閉塞を制限する方法であって、

(a) 管状器官の閉塞を制限する少なくとも一つの薬剤を含む生物吸収性の装置を、閉塞が生じている管状器官内の場所へ挿入し、

(b) この装置を管状器官の壁に向けて拡張させることにより管状器官を支持させ、

(c) この装置を自然に生物吸収させて薬剤の制御された放出を

行なわせる。

ステップからなる管状器官の閉塞を制限する方法。

16. 血管等の管状器官の壁に固定する手段を有する根ね筒状の器具を備え、少なくとも外側表面がポリマーで形成され、ポリマー中に急性もしくは慢性的閉塞を制限する薬剤を含ませた管状器官内薬剤溶出装置。

17. ステントによって血管を処置する方法において使用するためのポリマー化合物の製造中に、血管の急性もしくは慢性的閉塞を制限する薬剤を使用する方法。

18. 上記薬剤が、抗複製剤、抗凝結剤、抗炎症剤、代謝拮抗剤及びこれらの組み合わせの内の選択された一つのものである請求項17の使用法。

19. 上記ポリマーが生物吸収性のものである請求項17または18の使用法。

20. 上記ポリマー化合物に、血管の急性もしくは慢性的閉塞を制限する薬剤を組み合わせてなるステントによって、血管への薬剤投与を行なう医療用品。

21. 上記薬剤が、抗複製剤、抗凝結剤、抗炎症剤、代謝拮抗剤及びこれらの組み合わせの内の選択された一つのものである請求項20の医療用品。

22. 上記ポリマーが生物吸収性のものである請求項20または21の医療用品。

かしながらこのような試みはまったく成功しなかった。

丸薬や注射を長期間にわたって行なうことにより投薬を行なうことは、処置として最も望ましいものではないというのがわかった。コンスタントな投薬をこのような処置により行なうことは非常に難しいものであった。このような投薬を繰り返すと、薬剤が時として毒性を示す期間と無効になる期間とを周期的に繰り返すものとなった。そのため局所的な薬剤処置が正当化された。

上述の技術は、ここに述べたいかなる特許、公表もしくは他の情報、特に先行技術であると指摘しないかぎり、本発明に関して先行技術になるという認容を構成するものではない。また、上述の内容は米国特許法施行規則1.56(a)に規定される調査が行なわれ、もしくは他の適当な情報開示がなされたとの意味に解されるべきものではない。

発明の概要

本発明は、血管等の管状器官内に挿入され、処置を必要とする部位に近接する器官の壁に固定される器具を提供するものである。最も典型的なものとしては、器官は再狭窄をおこす人体の血管構造の一部である。しかしながら、本発明の方法及び装置は、いかなる器官、排泄管、胆嚢管、前立腺、気管、気管支及び肝臓等のすべての管状の器官で、外科的処置なしに投薬できない箇所を含むものである。本発明は、急性、慢性を問わず血管等の管状器官の閉塞もしくは再開塞に適用されるものである。

本発明の装置は少なくとも一種類の薬剤を含み、この薬剤は全身供与による過多もなく、制御された比率でその薬剤が必要な箇所へ供給される。本発明の装置は、管状器官内の所望の箇所に固定するための手段を備えている。この装置は、全体的にもしくは部分的に完全な生物分解性か生物吸収性を有するもので、皮下組織の成長に

管状器官内薬剤溶出装置

発明の背景

1. 発明の技術分野

本発明は、血管等の管状器官の再狭窄を減らすための方法、及び再狭窄に対処するための薬剤を供与する装置に関する。

2. 関連技術の説明

再狭窄は、以前に拡張、融除、もしくはレーザー処置された末梢のもしくは冠状の管の封入であると定義される。再狭窄は、これらの処置において20～50%の確率で生じ、この確率は例えば血管の位置や損傷の長さ等の変数要素の数によるものとなっている。再狭窄は血管形成過程に続いてすぐに開始されるが、約6ヶ月後には停止する。この再狭窄の発生比率を目だって減少させることができる治療法は現在のところ存在していない。

この再狭窄の問題を評価するために近年開発されたのが血管内のステントである。ステントは金属製の装置で、永久的に末梢もしくは冠状血管内へ膨らんだ状態で埋め込まれるものである。このステントの目的は、長期間にわたって血管の狭窄に対抗する足場となることである。その機構としては、血管内部から支持すれば、血管は閉塞したり再狭窄したりすることがない、というものである。しかしながら治療上埋め込まれたステントについての初期的なデータが示すものは、残念ながらこの金属製の装置では再狭窄が目だって少なくなるということがないというものである。

多くの薬理学的（生物化学的）な試みが、再狭窄の発生量を減らすためになされてきた。これらの試みはすべて、経口もしくは血管内挿入により薬剤を全身に行き渡らせようとするものであった。し

より内皮化して管状器官の壁に一体化するものである。また、本装置は生物安定性を有し、上述のように一体化された生物安定性の材質中から拡散される。

本装置は主に柔軟な管状の本体からなり、この本体は管状器官の壁に対して機械的な作用により固定される。本装置を取付けることにより、管状器官の挿入した箇所の断面形状に目に見えるような減少を生じさせるものではない。血管の膨張を伴う従来のステントのデザインが適当であるが、これに限定されるものではない。すべての場合において、本発明の装置は装置自身に混合もしくは化合させた溶出可能な薬剤の存在を必要とする。従来の金属製ステントと共に、本発明では少なくとも金属部分を覆う薬剤保持被覆を必要とする。

装置中の薬剤は管状器官の処置に有用なものであればどのようなものでもよい。血管の再狭窄を防止するためには、平滑筋細胞の移動とそれに続く増殖のチェックが必要である。血小板の凝結と重合は抗血小板及び抗凝血物質とで制御できる。成長因子、受容器ブロッカー及び拮抗薬は、通常の細胞修復反応を制限するために使用できる。

本発明は、修復を必要とする管状器官に対する処置として局所的に薬剤を溶出するいかなる装置の使用をも企図するものである。生物吸収性ポリマーを経由しての制御された放出は、処置期間中の所望の治療範囲内の薬剤レベルを維持することを提供する。ここで「ステント」を考えるならば、それは血管内で使用する場合の伝統的なものでよい。ここで言う「ステント」は、血管内に挿入されて所望の場所に保持されるいかなる装置も含むものである。例えば米国特許4,886,062に記載され且つ図示されている構造のものをも含む。もちろんこれに限定されるものではない。

図面の簡単な説明

本発明の詳細を以下に図面を参照しつつ説明する。

図1は、本発明の管状器官内塞閉用装置を非常に拡大して示す側面図である。

図2は、図1に示す装置のその他の例を非常に拡大して示す側面図である。

図3Aは、図1に示す例の非常に拡大した部分図である。

図3Bは、図1に示す例の非常に拡大した部分図で、天々が異なる薬剤を有する二層のポリマーを示している。

図4は、図2に示す例の非常に拡大した部分図である。

図5は、薬剤を詳細に示す非常に拡大した顕微鏡的部分図で、皮下組織もしくは管状器官内の装置のフィラメントもしくはフィラメント状被覆の孔構造から薬剤が溶出する状態を示している。

図6は、血管の断面を非常に拡大して示すもので、バルーンカテーテルによる拡張処置直後の血小板の形状を示している。

図7は、図6に示すものが後日再狭窄をおこしている状態の非常に拡大した断面図である。

図8は、血管の断面を非常に拡大して示すもので、装置埋設処置直後の血小板装置を示している。

図9は、図8に示す装置に収縮が生じた状態の断面図である。

図10は、埋設直後の図1及び図3に示す装置のフィラメントと血管の壁を示す非常に拡大した破断斜視図である。

図11は1ヶ月を経過した後の図10に示すものの非常に拡大した破断斜視図である。

図12は、装置のフィラメントのゆるい網目を示す非常に拡大した部分図である。

図13は、ゆるい網目の被覆した金属フィラメントの非常に拡大した部分図である。

図14は、ゆるい網目の装置のフィラメントの溶着した接合を示す非常に拡大した部分図である。

図15は、装置のフィラメントの編んだ接合を示す非常に拡大した部分図である。

図16は、装置の燃ったフィラメントの接合を示す非常に拡大した部分図である。

図17は、フィラメントを紡いでいない図16の例の変形例を示す非常に拡大した部分図である。

好適な実施例の説明

再狭窄

概略的には、非常に単純な再狭窄の定義が与えられている。この定義を補足すると、もういくつかの臨床上の定義が存在する。これらは下記のようなものである。

1. 血管形成において初期的に得られるものの50%の損失がある。
2. 血管形成後の結果と比較して管状器官の径が少なくとも30%減少する。
3. 血管形成前の狭窄したものの10%以内に落ちる。
4. 血管形成直後には50%も無い径の狭窄が、その後70%かそれ以上になる。
5. 血管形成後から少なくとも0.72mmかそれ以上の血管径の細小が生じる。
6. 上記の5に関して、0.5mmの細小が生じる。

これらの定義は血管造影を行なう心臓外科医が、再狭窄を治療上で定義するために定めたものである。

何ゆえに、またどのように再狭窄が生じるのかについてはいくつかの仮説がある。現在最も広く受け入れられている説明は、すべて

の血管形成過程に生じる動脈損傷に対応する自然治癒過程が再狭窄であるというものである。この非常に複雑な治癒過程は、結果的に血管内腔の増殖を引き起こし、さらに詳細には内部の平滑筋細胞(SMC)の移動と増殖を引き起こすというものである。この動脈治癒過程に伴う問題は、例えばそれを止めることができないことである。動脈が塞がるまで治癒が続く。元々動脈を塞ごうとする血小板状のコレストロール物質の再増殖ではないことに注目しなければならない。

血管治療仮説に基づく再狭窄の可能性のある科学的モデルは下記のようなものである。狭窄化障害の血管形成がうまく行くと、血小板の割れ、血管内腔の裂け、内皮細胞の露出化及び破壊、トロンボゲンコラーゲンの露出、皮下組織トロンボプラスチンの遊離、及びプロスタシクリンの製造損失の増加を引き起こす。これらはすべて活動血小板の凝結を促す。

図6及び図7は、血管形成過程後の典型的な血管30とその内部32の断面を示している。図6に示す血管の内部は、起伏に富み、また血管内腔のフラップ34を含んでいる。血小板の堆積、フィラメントの形成及び新脈管内膜37の増殖を伴う治癒による損傷は、図7に示すように明らかに血管の内径を減少させる。

活動血小板は、血小板由来増殖因子(PDGF)、表皮成長因子及び形質転換成長因子を含むいくつかの細胞分裂誘起物質を放出する。PDGFは細胞分裂誘起性及び分化性の性質を共に有し、このため中間層から内層層へのSMCの移動と共に、増殖(内腔過形成)を引き起こす。PDGFは、特定のPDGF受容体に対して結合させることによりSMCの増殖を引き起こす。いったんPDGFが受容体に結合されると、DNA合成が生じ、新しい細胞が複製される。小さな内皮の損傷は、単層血小板の堆積がSMCの増殖を誘起するのに十分なものであったとしても、PDGFの遊離と共に血

小板の凝集と活性化を生じさせる。

深い動脈障害は、時として複雑な狭窄障害を伴うが、広範な血小板堆積と活性化を導きだし、細胞分裂誘起因子の有効性をもっと広げてしまうことになる。そしてこれによってSMC増殖と内腔過形成とを増加させる。血管形成による動脈損傷は、血小板からのみではなくマクロファージ、単核白血球、内皮細胞もしくはSMC自体からのPDGF状の複合体の遊離を生じさせる。

動脈アテロームや後述する実験的な動脈損傷からの活性化SMCは、PDGF状の分子を分泌する。この分子は、自分自身のPDGF状物質の遊離により自己永続的SMC増殖を導きだすように見える。かくしていかなる分子もしくはすべての分子(血小板、マクロファージ、単核白血球、内皮細胞、SMC)は、それがPDGF関連物質を分泌するものであれば、血管形成後の再狭窄の段階的発現に寄与するものとなる。

以前の再狭窄の科学的モデルは、通常の血管形成過程から引き起こされるというものであった。風船式の血管形成を行なう間に、バルーンが所要サイズを下回ったり、全体的に膨らまなかったり、血小板割れや内皮露出の拡大が生じなかったりすると、損傷が再狭窄化する。レオロジー的要因は、血小板と動脈壁との間の相互作用にも寄与する。バルーンの不適當な拡張からくる残留再狭窄は、高い局所的剪断比率を生み出し、また血小板の堆積と活性化を増加させる。これらの狭窄は、増加した血小板の堆積と成長因子の分泌とを通じる増殖によって、刺激となるため重要である。この仮説は、高いグレードの残留狭窄もしくは狭窄変化傾向を伴う患者の再狭窄の発生率増加と相関する。

再狭窄の防止

再狭窄を防止するには、平滑化筋細胞の増殖を止めなければならぬ。既に述べたように、これは生物化学的なもので物理的に扱う

ことができないものである。生物化学的再狭窄を止めるための仮説が現在いくつか存在している。それらのうちの幾つかは以下のようである。

1. 動脈損傷箇所における血小板の癒合と凝結を減らす。
2. 成長因子とその受容体の発現をブロックする。
3. 上記成長因子の拮抗物を発現させる。
4. 受容体とそれに対応する分子間のシグナリングを妨害する。
5. 平滑筋増殖に依する自然の抑制体を発見する。

上記項目1は、血管形成過程のすべてのタイプにおいて最大の問題となる血栓の形成に直接的に関係する。項目2ないし4はごく近い関係にある。これらは、筋細胞移動と複製サイクルの間における再狭窄のブロックを扱おうというものである。これらは項目1と異なり、血小板からでなく供給源から作り出される成長因子を扱うものである。項目5は、再狭窄を生じない人の50~80%が再狭窄を生じないのはなぜかという疑問を取り扱うために挙げたものである。平滑筋細胞の増殖を止めるある種の自然な抑制体をこの種の人々が作り出すものであろうと考えられる。

血小板の癒合と凝結を防止するには少なくとも二つの異なるやり方がある。一つの方法は抗血小板剤を用いることであり、他の方法は抗凝結物質を用いることである。

抗血小板剤にはアスピリンやジビリダモールが含まれる。アスピリンは、鎮痛剤、解熱剤、抗炎症剤、抗血小板剤として分類されるものである。アスピリンは臨床的に試験が行なわれ、心筋梗塞後の心臓病患者の突然死及びまたは致命的でない再梗塞の危険性を減らすことが証明されている。アスピリンがどのように作用するかについて考えられているメカニズムは、血小板に直接関係するものである。アスピリンはなんらかの形で血小板をブロックし、凝固を制限するものであろう。これは、血栓性再狭窄中に見られる段階的な血

小板の凝結を防止するので、従ってアスピリンは再狭窄抑制剤として可能性のあるものである。ジビリダモールはアスピリンとよく似た薬剤で、抗血小板的性質を有する。ジビリダモールはまた心臓の血管拡張神経系としても分類されている。ジビリダモールは、体血圧や末梢動脈における血流を変えことなく、冠動脈の一次抵抗的拡張による心血の増加をもたらす。この血管拡張性は再狭窄の防止に都合のよいものとなる可能性を示すものと考えられている。

抗凝結剤には、ヘパリン、クマリン、プロタミン及びヒルジンが含まれる。ヘパリンは、今日最も抗凝結剤として一般的なものである。ヘパリンは種々の形態においてすべての血管形成過程を実行するうえで実質的に用いられるものである。これら4つの薬剤は、血液を固めて血塊とする凝合剤となるトロンピンを作り出すのを防ぐ抗凝結剤として作用するものである。この作用はまた、損傷箇所血小板が段階的に凝結するのを防ぎ、再狭窄を減らす。ヘパリンの存在化でプロタミンを用いると、プロタミンはヘパリンの拮抗剤として作用し、ヘパリンの効果をブロックする。しかしながらプロタミンを単独で用いると抗凝結剤として作用する。ヒルジンは人体内では通常見られないという点で選ばれるものである。ヒルジンは、ひるの唾液腺内に存在する薬剤であり、ヘパリン、クマリン及びプロタミンと同様に作用する非常に優れた抗凝結剤である。

細胞の複製を阻害する薬剤としては数種のものがある。細胞分裂阻止性物質(細胞障害性剤)は直接的に細胞分裂(複製)を阻止するように働き、一方代謝拮抗物質はDNA合成を阻止して複製を阻害するように働く。これら細胞分裂阻止性物質と代謝拮抗物質の作用は類似のものであり、一つのカテゴリーに入るものである。このカテゴリーは抗複製剤として知られている。

抗複製剤には、メトトレキサート、アザチオプリン、ビンクリス

チン、ビンブラスチン、フルオロウラシル、アドリアマイシン、ミュータマイシンがある。メトトレキサートの、好適な標的全体容積モル濃度は 10^{-10} モルのオーダーであるが、 10^{-7} ~ 10^{-9} 容積モル濃度の範囲であればよい。局所的には薬剤のモル濃度は大きく変え得るが、薬剤の全体的適用から見れば大きな不利益の一つになる。本発明に係る装置により薬剤を局所的に投与すると、血流中で検出可能な下限域で病んだ箇所を治療し得るレベルに到達する。血管等の管状器官に対して効果的な局所治療を行なうのに必要な薬剤はごく少量であり、血液標本中からは検出できないほどである。

もし再狭窄過程が、障害の直後から4ヶ月後までの範囲で変化するならば、企図された全身の溶出比率を、細胞増殖を減らすために装置が管状器官の壁に固着されたすぐ後から薬剤の溶出を始めるものとすればよい。薬剤は約4ヶ月にわたって溶出し続けることになる。

薬剤の合成も本発明の装置で行なえる。抗凝結剤もしくは抗血小板剤を装置の最外周に含ませておいて最初の数週間うちに非常に速く溶出させ、装置が過形成された新内腔に囲まれて無血細胞と接したとき(約2週間後)からその後で抗複製剤が溶出し続けるように装置内に設けることができる。薬剤の溶出比率は一定にする必要はなく、患者の必要に応じて変えることができる。

装置(ステント)の設計

本発明は、治療を必要とする血管等の管状器官を処置するために局所的に薬剤を溶出させるいかなる装置の使用も含むことを企図するものである。以下において「ステント」という場合には、血管内への適用に使用されるステントの従来の定義も含むものである。また以下では、「ステント」とは管状器官の所望の箇所へ挿入、固定されるいかなる装置も含むものである。

図1ないし図17は、再狭窄制限薬剤の恒待及び溶出に使用される装置の幾つかの特徴を示すものである。

ステント10は単一のフィラメントからなるもので、図1に示すように単一フィラメントをメッシュ状に編んで形成したものである。16本のフィラメント12からなり、そのうちの8本は一方へ螺旋状に旋回し、他の8本が反対の方向へ旋回している。このステント10は一定値まで自己拡張性を有する。ステント10の外径は長手方向へ引っ張ることにより簡単に小さくなる。この縮径した状態で、血管中へ導入するためのカテーテルに取付けることができる。

図2及び図4に示すステント20は、柔軟な金属製のもので、バルーンカテーテルによって管状器官の壁に押し付けられ、そこに固定されるようになっている。金属フィラメント22の外側表面は、既に述べたような薬剤溶出可能なポリマーからなるコーティング14を備えている。ポリマーは生物安定性のもの、もしくは生物吸収性のものである。もし生物安定性ののであれば、薬剤はポリマーから放散される。

図1及び図2に示す実施例に示されるステントの形態変化は、本発明の装置が管状器官の壁にしっかりと固定されなければならないこと、及び薬剤溶出性のポリマーを備えていなければならないことを示している。

ステント10の構成については多くの変形が有り得る。フィラメント12の角度 α は主な変更点である。角度 α は0度から180度まで変えられる。図示の例のものにおける角度は60度ないし90度の範囲のものとしてある。

薬剤溶出ステントを編み上げるには多くの選択肢がある。第一には16本すべてのフィラメントを薬剤溶出可能なものとするところである。また、16本のうちの幾本かを薬剤溶出可能なものとするこ

ともできる。さらに複数本のフィラメントとすることもできる。単一フィラメントを編んでステントとすることに代えて、2本、3本、さらに4本撚りて図16に示すようなフィラメント12を形成することもできる。これによって拡張力の強いステントを作ることができるが、表面を構成する材料が多くなる。これはステントを作るための交換条件とも言うべきものである。単一フィラメントから作るものよりも、図16に示すような複数フィラメントから作るもののほうが、薬剤を溶出するより系16の本数を可変しやすい。図16と図17は複数撚りのものでは編んでも編まなくてもステントを構成できることを示している。フィラメントの幾本かを薬剤含浸性のものとして生物分解性の溶出を行なわせられる。また、ポリマーは腫成なしに薬剤を放散できる生物安定性のあるものである。

図1のステント10は、単一フィラメントをメッシュ状に編んで形成したもので、一定の径までの自己拡張性を有し、カテーテルに取付けるために外径を大きく減らすことができる。径方向の拡張力は、フィラメントと長手方向軸との間の角度が最大となる自己拡張径限界点まで外径を増加させる。図12から図15までの図は、径方向の拡張力を変化させるいろいろな変形構造を示している。図13は、フィラメント22が金属芯16と被覆14からなる点が異なっている。図14では各フィラメント12が接合点18で溶着されている。接合点18における溶着は、各フィラメント12が互いに滑って動くことを防止し、径方向の強度を高めている。図15に示す機械的に溶着した接合点19も、フィラメント12が互いに滑って動くことを防止し、径方向の強度を高めている。撚りを形成するためのマンドレルに取付けてある間に編んだステントを平板プレスにより押圧する。溶着による接合点18を形成するためには高い温度を用いる。

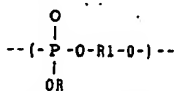
図1に示すように、ステント10の端部において各フィラメント

の薬剤はポリマーの形態の化合物として、キューブ状の構造に形成され、腫瘍の箇所に外科的に皮下埋設される。

ポリ酸無水物は分子量が小さいことから物理的な性質において弱点を有する。この欠点により繊維状に形成することが難しいのである。またポリ酸無水物は溶解性に乏しく、その特徴をだすこと及び繊維化が難しくなっている。

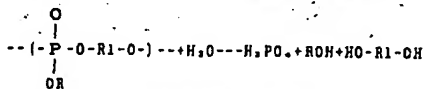
好ましい化合物はポリ酸エステルである。ポリ酸エステルは独占的に所有されている化合物で、現在は米国ジョン・ホプキンス大学のカン・ロウ博士 (Dr. Kam Loeng) がその権利を所有している。ポリ酸無水物と異なり、ポリ酸エステルは大きな分子量 (平均5,000) を有し、魅力的な物理的性質を生み出している。分子量が大きいくことによって透明性に優れ、フィルム状にも繊維状にもできるからである。炭素-炭素-炭素による可塑化効果も観察され、ガラス転移温度がこれによって降下し、このポリマーを繊維化しやすくしている。

ポリ酸エステルモノマーの基本的化学構造式は下記のようなものである。



ここで式中のPは炭素、Oは酸素、そしてRとR1は官能基である。

水と反応させるとこの化合物は炭酸モノマー (炭酸) とジオールに分解する。ジオールの化学構造式は下記のようなものである。



このポリマーを薬剤遊離作用の制御に用いるために引きつけられ

12に、放射線硬化性の材料を混入したマーカーバンド24を取付け、蛍光透視もしくはX線透視による視認性をよくすることができる。このようなバンドにより、ステントを正確な場所に位置させかつ開通性を保つことができる。

生物吸収性器具 (ステント) の材料

生物吸収性のポリマーを通しての制御された遊離は、希望する治療箇所における処置の間の薬剤レベルを保つ。ステントの場合は、器具が生物吸収性のポリマー構造体であっても生物分解性のポリマー構造体であっても、少なくとも2週間もしくは血管の壁に一体化されるまで血管を支える。

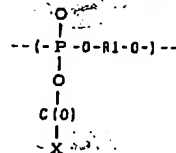
生物吸収性及び薬剤含浸可能性有りと考えられている公知の幾つかの重合体化合物は、本発明の器具を形成するのに有用である。このような化合物には、ポリ-L-乳酸/ポリグリコール酸 (poly-L-lactic acid/Polysglycolic acid)、ポリ酸無水物 (polyanhydride)、及びポリ酸塩エステルがある。これらについて詳細に以下に述べる。

ポリ-L-乳酸/ポリグリコール酸は、生物分解性重合の分野で多年にわたり用いられてきた。現在では、結晶、繊維、ブロック体、板状体等の多くの形態で利用することができる。しかしながらこれらについては化合物として幾つか問題がある。分解生成物 (乳酸及びポリグリコール酸) が僅かながら酸性を示すことである。ポリマーの分解が内皮で行なわれると、この酸性によって僅かながら炎症をおこす。この炎症は、末梢動脈や冠動脈にとって非常に有害であり、血管の閉鎖を引き起こす。このポリマーのその他の問題は、制御性及び分解挙動の予測である。生化学者にとって分解時間を安全に予測することは不可能である。

その他利用できる化合物としてはポリ酸無水物がある。癌の腫瘍の処置のために、いろいろな化学療法に用いられるものである。こ

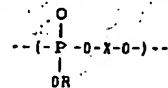
る点は、炭酸塩エステルの加水分解の不安定性である。ポリマーの主鎖の疎水性を調節することによって制御可能な分解比率を広い範囲のものにすることが可能である。

官能基が薬剤分子をこのポリマーにリンクさせることを許すのである。これは下記のように示される。



ただし式中のXは薬剤である。

薬剤はポリマーの主鎖中に下記のように組み込むこともできる。



ただし式中のXは薬剤である。

概括的にはポリ酸エステルは、その高い加水分解性反応接合性、好ましい物理的特性及び用途の広い化学的構造によって、器具の薬剤投与システムにはすばらしく優れたものとなる。

図3Aと図3Bとは、フィラメント12を一または複数のポリマー層から形成したものを示している。図3Aではポリマーの第2層15が示されている。この第2層15はポリマー14中の薬剤が放散することに対する障壁となる。この場合には、低分子のものがすぐに溶出し、高分子のものは第2層15が生物分解するまで溶出することができない。また、第2層15にポリマー14中の薬剤とは異なる薬剤を含ませるようにすることができる。

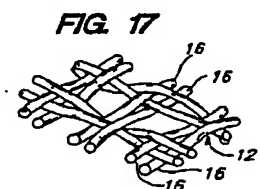
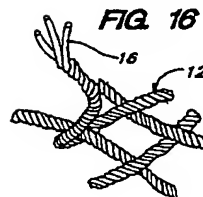
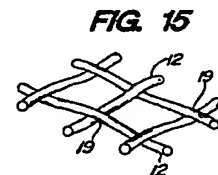
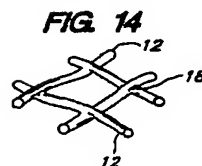
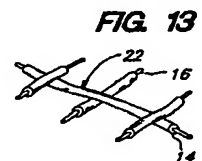
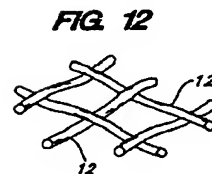
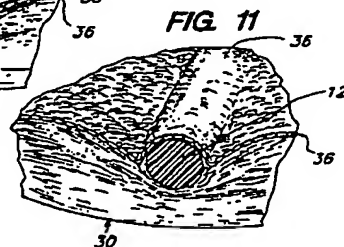
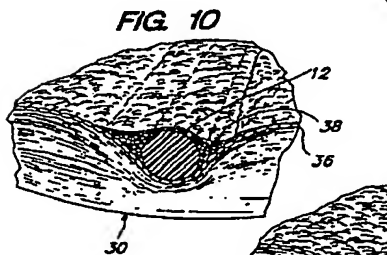
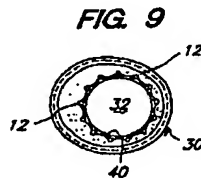
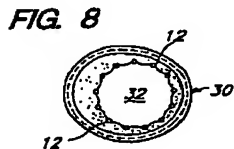
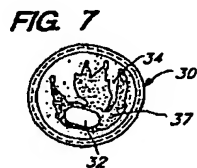
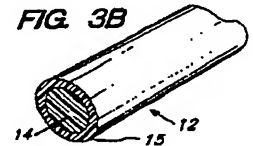
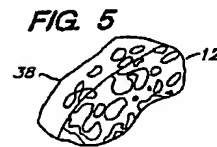
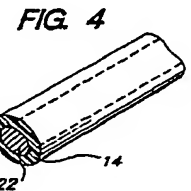
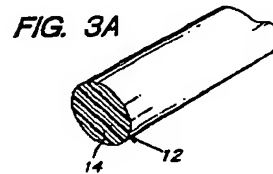
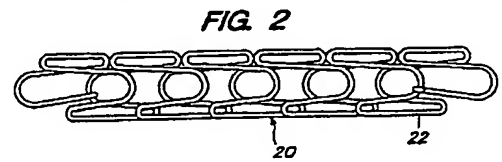
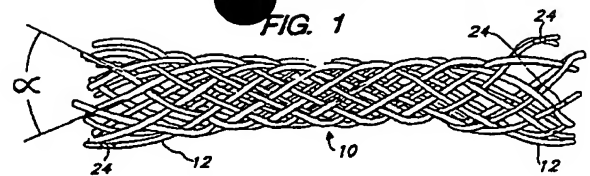
使用態様

本発明に係る装置の使用態様を説明する。通常のスtentが使用されるように、管状器官内へ装置を挿入する。図1に示すように装置では径方向で拡張させ、または図2のもののような場合にはバルーンカテーテルで膨らませて所望の場所に固定する。

図8ないし図11は本発明の薬剤溶出装置の位置決め及び作用を示している。装置は、前に行なわれた血管を膨らませる治療等による内部組織の垂れ下がりや落下を抑えてしまい、血小板の初期増殖とそれに続く血栓組成38はスtentと薬剤の溶出により制御され、最小のものとなる。スtentと薬剤の溶出とは、血小板の凝着とその他の既に述べたような治療反応とを制限する。割れたり荒れたりした血小板が存在する部位における局所的な血栓組織及び新たに露出した下層のコラーゲン及び筋線維組織もまた減少させられる。この効果は阻まれたものであるが、素早い内部組織40とスtentの組織上への内部増殖の進行とが内皮のつながりを形成させる。従って長期にわたる再狭窄は制限される。抗凝剤単独のものもしくは初期の抗凝剤との組み合わせによって、自然治癒における再狭窄もまた制限される。

本発明は、図示もしくは本明細書に詳細に説明したような好ましい実施例のように、種々の形態で実施できる。本開示は本発明の要旨の一つの例示であって、本発明が開示した実施例に限定されることを意味するものではない。

これで本発明の好ましい実施例及びその他の実施例の説明を終えるが、当業者であれば上記した実施例と均等のものを想到できるであろうし、そのような均等物は本発明の請求の範囲に含まれるものである。



平成3年10月28日

血管等の管状器官内へ挿入して管状器官の再狭窄を防止するための器具である。この器具は、管状器官内へ位置決めされた後に溶出して再狭窄を防ぐ薬剤を担持している。

特許庁長官 深 沢 亘 殿

1. 特許出願の表示

PCT/US91/01097

2. 発明の名称

管状器官内薬剤溶出器具

3. 特許出願人

住所 アメリカ合衆国 ミネソタ州 55432
ミネアポリス ノース イーモスト セントラル
アベニュー 7000
名称 メドトロニック インコーポレーテッド

4. 代理人

居所 東京都千代田区永田町2丁目14番2号
山王グランドビルディング403区
B3580-2036

氏名 (6986) 弁護士 小林 十 四 郎

居所 同 所

氏名 (9132) 弁護士 岡 村 信 一

5. 補正書の提出年月日

平成3年8月27日

6. 添付書類の目録

(1) 補正書の写し (翻訳文)

特 許 庁
310.21
方式
審査

1通

請 求 の 範 囲

1. 管内壁に固定するステントを備え、該ステントは少なくとも外側表面がポリマーで形成され、該ポリマー中に急性もしくは慢性的の閉塞を制限する薬剤を含ませた管状器官内薬剤溶出器具。

2. 上記ステントが少なくとも二つのポリマー層を有し、これらの層に夫々異なる薬剤を含ませたことを特徴とする請求項1の管状器官内薬剤溶出器具。

3. 上記薬剤が、抗複製剤、抗凝結剤、抗炎症剤、代謝拮抗剤及びこれらの組み合わせの内の選択された一つのものである請求項1の管状器官内薬剤溶出器具。

4. 上記ポリマーが生物吸収性のものである請求項1の管状器官内薬剤溶出器具。

5. 上記ステントが自己拡張性を有する請求項1の管状器官内薬剤溶出器具。

6. 係方向でも軸方向でも可撓性を有し、軸方向への端部の移動により係が可変するステントを備え、該ステントが複数本の細線からなり、これら細線の内の幾本かが螺旋形をなすように本体の中心軸線方向に編まれ、残りの細線が反対の方向に同心で螺旋形に編まれてなり、これら細線の少なくとも外表面に薬剤を含ませてなる管状器官内薬剤溶出器具。

7. 上記細線が単線維である請求項6の管状器官内薬剤溶出器具。

8. 上記細線が生物吸収性のポリマーからなる単線維である請求項7の管状器官内薬剤溶出器具。

9. 金属製の細線を生物吸収性のポリマーで被覆し、ポリマー中に薬剤を含ませてなる請求項6の管状器官内薬剤溶出器具。

10. 薬剤を含ませた細線がその外層に障壁被覆を有し、この障

壁被覆は薬剤の放散を制限するものである請求項6の管状器官内薬剤溶出器具。

11. 上記薬剤が、抗複製剤、抗凝結剤、抗炎症剤、代謝拮抗剤及びこれらの組み合わせの内の選択された一つのものである請求項6の管状器官内薬剤溶出器具。

12. 上記細線の少なくとも1本が抗凝結剤化合物を含み、また少なくとも1本が代謝拮抗剤化合物を含む請求項6の管状器官内薬剤溶出器具。

13. ステントによって血管を処置する方法において使用するためのポリマー化合物の製造中に、血管の急性もしくは慢性的の閉塞を制限する薬剤を使用する方法。

14. 上記薬剤が、抗複製剤、抗凝結剤、抗炎症剤、代謝拮抗剤及びこれらの組み合わせの内の選択された一つのものである請求項13の使用法。

15. 上記ポリマーが生物吸収性のものである請求項13または14の使用法。

16. 上記ポリマー化合物に、血管の急性もしくは慢性的の閉塞を制限する薬剤を組み合わせてなるステントによって、血管への薬剤投与を行なう医療用品。

17. 上記薬剤が、抗複製剤、抗凝結剤、抗炎症剤、代謝拮抗剤及びこれらの組み合わせの内の選択された一つのものである請求項16の医療用品。

18. 上記ポリマーが生物吸収性のものである請求項16または17の医療用品。

国際調査報告

PCT/US 91/01097

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (Classification according to IPC, indicate any relevant International Patent Classification (IPC) or to both International Classification and IPC)	
IPC: A 61 F 2/04, 2/05, A 61 M 31/00, A 61 L 27/00, A 61 K 9/22	
II. FIELDS SEARCHED	
Classification System	
IPC: A 61 F; A 61 M; A 61 L; A 61 K	
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category	Reference to Class No.
P, X	WO, A1, 9013332 (CEDARS-SINAI MEDICAL CENTER) 15 November 1990, see page 5, line 23 - claims
X	WO, A1, 8903232 (BAH MEDITEC A/S) 20 April 1989, see page 4, line 15 - page 7, line 26; page 9, line 8 - line 16; page 13, line 28 - page 16, line 21
Y	US, A, 4678466 (P L ROSENWALD) 7 July 1987, see column 3, line 40 - column 4, line 2; column 4, line 50 - line 64
IV. CERTIFICATION	
Date of the Patent Completion of the International Search	Date of Issuance of the International Search Report
20th June 1991	10 JUL 1991
International Searching Authority	Signature of a Patent Examiner
EUROPEAN PATENT OFFICE	MISS T. TA7HAAR

II. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)	
Category	Reference to Class No.
Y	US, A, 4886062 (D H VIKTOR) 12 December 1989, see column 2, line 35 - column 3, line 50 cited in the application
Y	GB, A, 2153235 (MEADON MEDICALS INC) 21 August 1985, see page 1, line 50 - page 2, line 6; page 2, line 23 - line 50

国際調査報告

PCT/US 91/01097

SA 45914

This annex lists the patent family members relating to the patent document cited in the abstract. The document and its family members are listed in the annex to the international search report. The European Patent Office is to be notified of any family members which are newly added to the patent family.

Patent document cited in abstract	Publication date	Patent family member	Publication date
WO-A1- 9013332	15/11/90	US-A- 4923415	08/05/90
		US-A- 4978089	04/12/90
WO-A1- 8903232	20/04/89	AU-D- 2550288	02/05/89
US-A- 4678466	07/07/87	US-A- 4484922	27/11/84
US-A- 4886062	12/12/89	AU-D- 2378488	20/04/89
		EP-A- 0312852	26/04/89
		JP-A- 1145076	07/05/89
GB-A- 2153235	21/08/85	DE-A- 3502789	08/08/85
		JP-A- 60180112	13/09/85
		NL-A- 8500231	16/08/85
		US-A- 4549913	28/10/85

For more details about this annex, see Official Journal of the European Patent Office, No. 19/91

270 PDBS 1991